Lane Medical Library

Aus dem Bakteriologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses
St. Georg Hamburg (Leiter: Oberarzt Dr. Lauer).

STANFORD UNIVERSITY
AUG
23
1938
LIBRARY

Die Auswahl von Edelcolistämmen zur Behandlung der Colitis ulcerosa.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Hessischen Ludwigs-Universität
zu Gießen.

Vorgelegt von

Hanns Ammonn-Wodaege

Gießen

1938

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Referent: Prof. Dr. S e i s e r .

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Giessen.

Vielgestaltig wie die Theorien über die Aetiologie der Colitis ulcerosa ist die Therapie. Die in der Literatur angegebenen Heilungserfolge gehen niemals über einen Prozentsatz von 50 hinaus. Verhältnismässig einheitlich ist zunächst das diätetische Vorgehen der verschiedenen Autoren:Nach Gabe eines Abführmittels, am besten Rizinus und anschließend im Abstoppen des Durchfalls durch kleine Opiumdosen, erhalten die Patienten neben Tierkohle oder Bolus alba eine blande Kost (Mehl,Reis, Nudeln, Eier, zartes Fleisch usw.) unter Vermeidung von Obst, Gemüse, Grobbrot. Die weitere Behandlung wird sehr unterschiedlich gehandhabt: Neben Einläufen mit Kamillen, Yatren, Acriflavinlösung und Kollargol-Stärke werden gute Erfolge mit Thorantilklysmen beschrieben (H o r s t e r). An unserem Krankenhaus war die Thorantiltherapie in der Hälfte der Fälle erfolgreich. Es handelte sich allerdings um leichtere Fälle. Gute Erfolge hatten wir mit hohen Eisendosen und Bluttransfusionen. Weiter wird Vitaminbehandlung (Vogan, Cantan) empfohlen. Von den Organpräparaten ist mit Leber der beste Erfolg erzielt worden. Bei einem uns bekannten Fall brachten Leberinjektionen den entscheidenden Umschwung zur Besserung. Mit der vorgeschlagenen Kurzwellenbehandlung haben wir keinen Erfolg gesehen. Von F o r n e t wird über 10 Fälle berichtet, bei denen unspezifisches Pferdeserum in Kochsalz enteral appliziert wurde. Mehr als die Hälfte der Fälle wurde geheilt. G u t i e r r e z A r r e s e berichtet über zufriedenstellende Erfolge bei aktiver Immunisierung durch subcutan, peroral oder per klysma verabfolgte Autovaccine bezw. Aufschwemmungen von Antivirus.Als ultima ratio bleibt das operative Vorgehen: ileostomie,ileosigmoidostomie und partielle colektomie.Ueber die Erfolge dieser vielgestaltigen Behandlungsmethoden liegen recht einheitliche Ergebnisse vor: An der

Bostoner Klinik beobachtete K i e f e r 55 Fälle von chronischer Colitis ulcerosa (c.u.), die beinahe mit sämtlichen angeführten Methoden behandelt waren. Eine über Jahre andauernde Heilung wurde nur in 50% beobachtet, 45 % blieben ungeheilt, 10 Fälle kamen ad exitum. Ganz ähnliche Ergebnisse hatten C r o h n und R o s e n a c k: In 90 Fällen, die z.T. über Jahre hinaus beobachtet wurden, wurden nur 55 % Dauerheilung beobachtet, 30% wurden gebessert, 10% ungebessert, 15% starben.

Eine ganz neuartige Richtung in der Therapie der c.u., insbesondere der schweren Fälle, wies nun R e y e mit seiner "Edelcolibehandlung". Er baute auf auf den Erfahrungen N i s s l e s und M e t z g e r s , aus deren Vorgehen er die brauchbarsten Faktoren herauszog und in einer neuen Behandlungsweise vereinigte. N i s s l e fand bei Kranken mit c.u. degenerierte Colibazillen und eine überwuchernde Flora von Proteus, anaeroben Fäulnisbakterien, Enterokokken, Streptokokken, Pyocyaneus usw., im Dickdarm. Er versuchte durch perorale Zufuhr lebender Edelkulturen von reingezüchteten, ausgewachsenen Colistämmen in Gelatinekapseln (Mutaflor), die Flora des Dickdarms zu beeinflussen. M e t z g e r filtrierte das Darmspülwasser Darmgesunder durch grobe Filter, gab es als Klysma den Kranken in der Absicht Bakteriophagen zuzuführen. R e y e erscheint an N i s s l e s Mutaflorbehandlung erstens die Haltbarkeit des Präparates Mutaflor und zweitens die Wirksamkeit der Keime im Dickdarm nach Auflösung der Kapseln im Dünndarm zweifelhaft. Die Erfolge der Therapie M e t z g e r s erklärt R e y e wenig durch Bakteriophagenwirkung, als durch Zufuhr vollwertiger Colibakterien in dem Fäkalwasser Darmgesunder. Aus der Vereinigung dieser beiden Gedankengänge entsteht die Edelcolitherapie: Aus den faeces von 6 Darmgesunden werden Reinkulturen von Colibakterien hergestellt, 6 Bouillonröhrchen mit diesen Colikeimen reichlich beimpft, und nach 24 Stunden Bebrütung bei 37° die Bouillon zusammen mit 150-45 ccm Traubenzuckerlösung als Verweilklysma den Kran

ken verabfolgt. Jeden Tag müssen die Colikeime in neue Bouillonröhrchen abgeimpft werden. In 6 Fällen von sehr schwerer c.u. hatte R e y e ausgezeichneten Erfolg, nachdem vorher andere Therapie versagt hatte.

Bei den 6 folgenden Fällen, die bei uns am A.K.St.-Georg behandelt wurden, handelt es sich ebenfalls zum Teil um schwere, zum Teil um chronisch rezidivierende Fälle:

me	Geschlecht	Behandlungsdauer	Einläufe	Ergebnis	Bemerkungen
J.	weibl.	23 Tage	13	geheilt	-
K.	männl.	1 Monat, 17 Tag.	25	"	Schwere c.u.: Anfangs 30% Hb, bei der Entlassung 70% Hb, 12 Pfd. Gewichtszunahm.
W.	männl.	2 Monat. 26 Tage	20	"	-
H.	weibl.	1 Monat 5 Tage	24	"	Lange vorher mit Yatren, Thorantil und Mutaflor behandelt worden. Hb von 68% auf 80% angestiegen. Ausser Einläufen bekam Pat. 8 Hepatopsoninjekt.
.R.	weibl.			ungeheilt	
.N.	männl.			"	

Es wurden also 4 Fälle geheilt, 2 Fälle blieben ungeheilt. (Die Anzahl der Einläufe in den beiden ungeheilten Fällen liess sich nicht mehr ermitteln. Nach diesem Ergebnis wurde die Edelcolitherapie in geeigneten Fällen bei uns weiter durchgeführt, und es war Sache des Bakteriologischen Instituts, die Edelcolistämme zu liefern. Im weiteren Verlauf ereignete sich ein Zwischenfall, den wir erwähnen

möchten, weil er im ursächlichen Zusammenhang steht mit der Auffindung des von uns zu beschreibenden Stammes: Ein mit Edelcoli behandelter Patient erkrankte plötzlich mit Fieber und Schüttelfrösten unter dem Bild einer akuten Gastroenteritis. Die Stuhluntersuchung ergab reichlich Paratyphus B Bazillen. Der Verdacht der Kliniker, dass es sich um eine artefizielle, per klysma verabfolgte Infektion handele, konnte glücklicherweise widerlegt werden. Die verwendeten Stämme agglutinierten nicht mit Seren der Paratyphusgruppe. Der Patient war durch mitgebrachte Nahrungsmittel infiziert worden. Seitdem werden sämtliche zur Edelcolizüchtung ausgewählten Stämme vorsorglich auch serologisch untersucht.

Bei dieser Gelegenheit fand sich der von uns weiter zu untersuchende Stamm 3380. Er wurde gezüchtet aus dem Stuhl einer Patientin K.F., die wegen vegetativer Störungen z.B. Hyperthyreose aufgenommen war und keinerlei Erscheinungen seitens des Magen-Darmtraktus zeigte. Dem kulturellen Verhalten nach handelte es sich um einen einwandfreien Bacillus coli communis, wie aus den weiteren Untersuchungen hervorgehen wird. Bei der Probeagglutination auf dem Objektträger (Pa) kam es jedoch zur sofortigen Agglutination mit den Seren der Paratyphus C Gruppe: Suipestifer unspezifisch, Suipestifer spezifisch, Thompson spez., Vierchow spez., und Newport spez.. Dies eigentümliche Verhalten mit einer Paragglutination+), wie sie bei Colistäm-

---

+) d.h. einer mehr oder weniger starken Agglutination zwischen Colistämmen und spezifischen Seren der Typhus-, Parathyphus-Enteritis (TPE) Gruppe. Es handelt sich dabei stets um eine körnige= O Agglutination. Die Ursache der Paragglutination ist nach B o e c k e r und K a u f m a n n eine zufällige Verwandschaft eines Teils des Antigens des Colistammes mit dem Antigen des zur Herstellung des Parathyphusserums verwendeten Paratyphusstamms.

men nicht selten ist, zu erklären, erschien uns nicht folgerichtig. Denn aus den Arbeiten von B o e c k e r ist bekannt, dass zuweilen Coliimperfectum- und intermediumstämme und andere sog. Blaukeime ++) von Seren der Paratyphusgruppe agglutiniert werden. In unserem Fall handelt es sich jedoch nicht um einen Imperfectum, sondern um einen kulturell vollkommen normalen, auf dem von Endo angegebenen Natriumsulfit-Fuchsin-Milchzucker - agar rotwachsenden Coli. Agglutination von sol - chen normalen Colistämmen mit Paratyphusseren ist uns nicht bekannt. Es lag daher nahe anzunehmen, es handele sich um ein ähnliches Verhalten eines Paratyphusstammes, wie es von einem Typhusstamm schon von R e i n h a r d beschrieben ist: Be - kanntlich wächst der Typhus wie der Paratyphus auf Endo in farblosen, der Coli in roten Kolonien. Nach 24 Stunden bei 37° sind die Typhus- und Paratyphuskolonien rosa verfärbt. Der Ausstrich einer Reinkultur des von R e i n h a r d beobachteten Stammes, Typhus Hannover, ergab auf Endo neben typi - schen rosafarbenen Kolonien auch tiefrot gefärbte Kolonien. Abimpfungen solcher roten Kolonien auf Endoplatten wiesen nach 24 Stunden 37° ausschließlich wieder rote Kolonien auf. Die Rotfärbung wird von R e i n h a r d auf Fuchsinspeicherung zurückgeführt. Im Gegensatz zu unserem Stamm, der sich bei sämtlichen kulturellen Untersuchungen wie ein Coli verhielt, zeigte der Stamm von R e i n h a r d nur auf Endo Coli ähnliches Verhalten.

Es war also in unserem Fall zu untersuchen, ob der 3380 eine Paratyphusvariante darstellte.

Zur Kontrolle unserer Untersuchungen an dem Stamm 3380 wurden noch einige Vergleichsstämme mituntersucht, deren Besprechung wir vorwegnehmen

---

++) d.h. Keime, die auf dem blauen Drigalskiagar nicht Säure bilden und daher keine Rotfärbung bewirken. Derartiges Verhalten entspricht einem farblosen Wachstum auf Endoagar.

möchten, um nicht die einheitliche Darstellung der Untersuchungen am 3380 zu verzetteln. Ein Vergleichsstamm, Suipestifer Amerika, war aus dem Rob.Koch Institut geliefert und schon identifiziert. Drei weitere Vergleichsstämme "Winter", "Kurtz" (benannt nach unseren Patienten) und Normal-Coli (Coli-N)waren noch nicht typenbestimmt.

a) Kulturelles Verhalten.

Zur Prüfung des kulturellen Verhaltens der Vergleichsstämme wurden zunächst Schrägagarröhrchen beimpft. Von ihnen ausgehend legten wir Endo-und Tetrathionatplatten an. Zur Prüfung der Wallbildung wurden Endo- und Menschenblutagarplatten beimpft und nach 3 und 8 Tagen nachgesehen. Zur Beurteilung der Beweglichkeit wurde der Beweglichkeitsagar ein 0,45% Hottingeragar,angesetzt. Die Beweglichkeit ist bei Beimpfung mit der spitzen Nadel an der diffusen Trübung, bedingt durch das Ausschwärmen des Impfstrichs nach 24 Stunden 37° zu erkennen. Weiter wurden beimpft: gewöhnliche Bouillon zur mikroskopischen Prüfung der Beweglichkeit im hängenden Tropfen, Traubenzuckeragar zur Feststellung der Gasbildung, Trysinbouillon zum Indolnachweis und Lakmusmolke zur Prüfung der Säurebildung. Zur speziellen Typendiagnose nach der Kulturtabelle von K a u f m a n n und M i t s u i wurden folgende Nährböden hergestellt: 1.) Rhamnose, 2.) Arabinose, 3.) Bleiacetat, 4.) d-Tartrat,5.) Stern-Glyzerinbouillon.

Das Verhalten der einzelnen Stämme geht aus der folgenden Tabelle hervor: (s.S.7.)

Auswertung:

1. Das Verhalten des aus dem Robert Koch Institut gelieferten Stammes entspricht den Erwartungen. Es handelt sich um einen typischen Suipestifer Amerika.

2. Der Stamm "Winter" verhält sich kulturell wie ein Thompson.

3. Der Stamm "Kurtz" verhält sich kulturell wie ein Virchow. Auffallend ist die leichte Rötung

	Wachstum auf Endo	Wachstum auf Tetrathionat	Wallbildg.	Beweglichkeit im Beweglichkeitsagar	Mikroskop. Beweglichkt. in Bouillon	Gasbildung in Traubenzucker
Suipestifer Amerika	rosa	+	+	+	+	+
Winter	rosa	+	-	+	+	+
Kurtz	rosa	+	-	+	+	+
Coli-N	rot	-	-	-	-	+

	Indolnachweis	Lakmusmolke	Rhamnose	Arabinose	Bleiacetat	d-Tartrat	Sternglyzerinbouillon
Suipestifer Amerika	-	rot	-	-	-	+	-
Winter	-	rot	+	+	+	+	+
Kurtz	-	rot	± !	+	+	+	+
Coli-N	+	rot	±	±	-	±	-

der Rhamnose; nach der Kulturtabelle von Kaufmann und Mitsui soll der Virchow Rhamnose nicht spalten. Der spätere serologische Befund bestätigt jedoch die Diagnose Virchow.

4. Der Coli-N verhält sich kulturell wie ein Bac.coli communis. Das Verhalten von Colibakterien in Rhamnose, Arabinose, Bleiacetat, d-Tartrat und Stern-Glyzerinbouillon ist uncharakteristisch.

b) Tierversuch.

Es wurden weisse Mäuse mit Aufschwemmungen einer 24-stündigen Schrägagarkultur der 4 Vergleichsstämme gefüttert. Zunächst wurden Laboratoriums - stämme verwendet. Da ausser den Colimäusen sämtliche Tiere keinerlei Reaktion auf diese Laborstämme zeigten, wurden weitere Mäuse mit je 0,5 ccm 1/10 Oese Kochsalzaufschwemmung der zu untersuchenden Bakterienstämme intraperitoneal gespritzt. Die am nächsten Tag gestorbenen Mäuse wurden seziert. Aus dem Peritonealexsudat, dem Herzblut, Leber- und Milzextrakten wurden Endo- und Tetrathionatplatten angelegt. Die bakteriologische und serologische Untersuchung der so angelegten Kulturen ergab in sämtlichen Fällen, dass es sich um Kulturen der vorher injizierten Stämme handelte. Jetzt wurden wieder, wie eben beschrieben, Mäuse mit diesen Stämmen die nun eine Tierpassage durchgemacht hatten, gefüttert. Der Amerikastamm erwies sich jetzt als fütterungspathogen, während die mit Winter und Kurtz gefütterten Mäuse wieder keinerlei Raktion zeigten.

Zusammenfassung: Die Stämme Amerika und Coli-N sind fütterungspathogen. Die Stämme Winter und Kurtz verhalten sich im Tierversuch negativ.

c) Serologisches Verhalten.

Für die serologischen Untersuchungen wurden folgende 12 Seren der Paratyphusgruppe verwendet:

Paratyphus A
Paratyphus B unspez.
Schottmüller spez.
Gärtner
Breslau spez.

Suipestifer unspez.
Suipestifer spez.
Thompson spez.
Virchow spez.
Newport spez.
London spez.
Stanley spez.

Die Vergleichsstämme wurden zunächst probeagglutiniert, d.h. je ein Tropfen einer dichten Kochsalzaufschwemmung des zu untersuchenden Stammes wurde auf dem Objektträger mit je einem Tropfen der obigen Seren zusammengebracht und auf zeitliches Eintreten und Art einer etwaigen Agglutination hin beobachtet. Positives Ergebnis hatte die Probeagglutination (PA) zwischen folgenden Stämmen und Immunseren:

1.Amerika mit den Seren	Paratyphus B unspez.	+
	Schottmüller spez.	+
	Suipestifer unspez.	+++
	Suipestifer spez.	+++
	Virchow spez.	+
	Newport spez.	+
2.Kurtz mit den Seren	Paratyphus B unspez.	(+)
	Schottmüller spez.	(+)
	Suipestifer unspez.	(+)
	Suipestifer spez.	(+)
	Virchow spez.	+++
	Breslau spez.	(+)
3.Winter mit den Seren	Suipestifer unspez.	+++
	Suipestifer spez.	+++
	Thompson spez.	+++
	Virchow spez.	+
	Newport spez.	+

4.Coli-N agglutinierte mit keinem Immunserum.

Alsdann wurde die Ausagglutination der Stämme mit den bei der PA positiven Immunseren angesetzt, beginnend mit einer Serumverdünnung 1:100.

1. Der Stamm Amerika erreichte mit dem Serum Suipestifer spez. den Titer 1:102 400, mit dem Serum Schöttmüller den Titer 1:25 600, während der Titer mit den Seren Virchow und Newport nur bei einer Verdünnung 1:3 200 lag. Dieser serologische Befund und vor allem der kulturelle Befund sichern die Diagnose:

Der Stamm Amerika ist ein Suipestifer Amerika.

2. Der Stamm Kurtz war durch die Probeagglutination schon ausreichend identifiziert. Er wurde deshalb nur mit Virchowserum ausagglutiniert. Die Titergrenze lag bei einer Verdünnung 1:12 800. Dieser serologische Befund zusammen mit dem kulturellen Verhalten sicherte die Diagnose:

Der Stamm Kurtz ist ein Paratyphus C Typ Virchow.

3. Der Stamm Winter agglutinierte mit den Seren Suipestifer und Thompson bis zum Titer 1:51 200 fast gleich stark. Mit dem Serum Virchow agglutinierte er nur bis zum Titer 1:1600, mit dem Serum Newport 1:800. Obgleich die Diagnose Thompson aus dem kulturellen Verhalten schon gegeben ist, wurde wegen der gleichstarken Agglutination des Winter mit den Seren Suipestifer und Thompson zur Erhärtung der Diagnose noch der Absättigungsversuch nach Castellani angesetzt.

Der Castellani-Versuch beruht auf der Ueberlegung, dass die Agglutinine eines Immunserums, z.B. Thompson, durch Zugabe einer genügenden Menge Bac. Thompson erschöpft (abgesättigt) werden können. Damit verliert das Serum die Fähigkeit mit weiter zugegebenen Bac. Thompson zu agglutinieren. War der fragliche Stamm, mit dem das Serum abgesättigt werden sollte nun kein Thompson, so werden die Agglutinine des Serums natürlich auch nicht gebunden, d. h. das Serum behält die Fähigkeit, mit einem nun zugeführten bekannten Stamm Thompson zu agglutinieren.

Bei der Absättigung gingen wir folgendermaßen vor:

4 ccm des abzusättigenden Thompsonserums wurden mit 1 ccm einer dichten Bakterienaufschwemmung Winter versetzt, 24 Stunden im Brutschrank gelassen, zentrifugiert, wieder mit 0,5 ccm Bakterienauf - schwemmung Winter versetzt, 2 Stunden im Brut - schrank gelassen, nochmals zentrifugiert und abgegossen. Das abgegossene Serum war bei diesem Vorgehen stets ausreichend abgesättigt. Unser mit Winter abgesättigtes Thompsonserum agglutinierte im Ausagglutinationsversuch mit einem bekannten Thompsonstamm nicht mehr. Gleichzeitig angesetztes Suipestiferserum wurde durch Winter nicht erschöpft, es agglutinierte nach der Absättigung noch mit einem bekannten Suipestiferstamm und zwar bis zum Titer 1:12 800.

Damit war der Stamm Winter als Paratyphus C Typ Thompson identifiziert.

Nach der Typenbestimmung der Vergleichsstämme folgen nun die speziellen Untersuchungen an dem Stamm 3380.

a) Kulturelles Verhalten.

Ausgehend vom Originalschrägagar legten wir eine Endostrichplatte an und dann weiter täglich neue Endokreuzplatten während 50 Tagen. Der 3380 hat also 50 Endopassagen durchgemacht. Die Kolonien auf Endo waren gross, rot und von glatter Oberfläche und hatten Goldglanz. Der Nährboden war diffus stark gerötet. Auf Blutplatten wuchsen mittelgrosse, graue, glatte Kolonien. Haemolyse trat nicht ein. Auf Tetrathionat wuchs der Stamm nicht, auch bildete er auf Endo- und Blutplatten während achttägiger Beobachtung keinen Schleimwall. Zum Verhalten in der Colireihe: Im Beweglichkeitsagar zeigte der 3380 keine Beweglichkeit, ebenso nicht bei mikroskopischer Beobachtung im hängenden Tropfen. Wir sahen nur Brownsche Molekularbewegung. Durch mehrere Passagen über einen ganz weichen Menschenblut-Ascites-Agar versuchten wir die Geisselbildung anzuregen. Die Beweglichkeit blieb jedoch stets negativ. Traubenzuckeragar zersprengte der

3380 unter kräftiger Gasbildung, Lakmusmolke wurde stark gerötet. Nach 9 Tagen war die Lakmusmolke wieder blau. Die Indolbildung war schwach positiv. Dies kulturelle Verhalten war nach 50 Endopassagen unverändert. Das Verhalten in der Kulturreihe geht aus folgender Tabelle hervor:

Rhamnose	Arabinose	Blei-acetat	d-Tartrat	Sternglyze-rinbouillon.
+	+	-	+ -	-

Auswertung: Der Stamm 3380 verhält sich kul - turell wie ein Bac. coli communis.

b) Tierversuch.

Im Mäuseversuch, der in der gleichen Weise wie bei den Vergleichsstämmen beschrieben, angesetzt wurde, war der 3380 auch bei intraperitonealer Injek - tion nicht pathogen.

c) Serologisches Verhalten.

Ausser den oben besprochenen Immunseren wurde zur Prüfung des serologischen Verhaltens noch ein Immunserum aus dem Stamm 3380 verwendet. Zur Her - stellung dieses Serums spritzten wir ein Kaninchen i.v. alle 4 Tage mit 1 ccm Kochsalzaufschwemmung einer lebenden Kultur von 3380, beginnend mit 1/100 dann mit 1/50, 1/20, 1/10, 1/5 und 1/2 Oese, im ganzen also 6 mal. Das 3 Tage nach der 6. Injek - tion entnommene Serum wurde im Wasserbad bei 56° eine halbe Stunde lang inaktiviert.

Serologische Untersuchungen: Eine Kochsalzauf - schwemmung unseres 3380 wurde zunächst auf dem Ob-jektträger probeagglutiniert mit den Seren der Pa-ratyphusgruppe. Mit dem Immunserum Suipestifer spez. und unspez. trat sofort eine sehr starke Ag-glutination ein. Ausserdem agglutinierte der Stamm etwas schwächer mit den Seren Thompson, Virchow und Newport. Alsdann wurde die Ausagglutination mit den bei der PA positiven Seren angesetzt. Mit Sui-pestiferserum wurde ein Titer von 1:12 800 erreicht

während die Titergrenze mit den Seren Newport , Thompson und Virchow bei 1:800 und 1: 1600 lag.Man hätte also zunächst annehmen können, dass der 3380 tatsächlich eine Paratyphusvariante darstellte.Allerdings musste dann auch das durch Immunisierung des Kaninchens mit 3380 gewonnene Serum (K.I.S.) mit bekannten Paratyphus C Stämmen agglutinieren . Dies war der Fall. Es kam bei der Probeagglutination des K.I.S. zu einer Ausfällung mit den Stämmen Suipestifer Amerika, Virchow, Newport und 3380. Bei zehn zur Kontrolle mitagglutinierten Colistämmen trat keine Agglutination ein. Ebenso war die PA mit anderen Paratyphusstämmen negativ.

Die folgende Aufstellung gibt das Ausagglutinationsergebnis zwischen dem K.I.S. und den bei der Probeagglutination positiven Stämmen wieder.

a) = Agglutination mit ungekochten Stämmen
b) = Agglutination mit gekochten Stämmen.

a)		b)	
K.I.S.+Suipestifer Amerika		K.I.S.+Suipestifer Amerika	
1: 12	+++	1: 12	++
1: 25	+++	1: 25	++
1: 50	+++/++	1: 50	+
1:100	++/+	1:100	-
1:200	+	1:200	-
1:400	-	1:400	-
Kontrolle	-	Kontrolle	-
K.I.S.+3380		K.I.S.+3380	
1: 12	+++	1: 12	+++
1: 25	+++	1: 25	+++
1: 50	+++	1: 50	++
1:100	+++	1:100	++
1:200	+++	1:200	+
1:400	+++	1:400	+
1:800	+++	1:800	+
1:1600	+++/++	1:1600	(+)
1:3200	+++/++	1:3200	-
1:6400	++	1:6400	-
1:12800	++	1:12800	-
Kontrolle	-	Kontrolle	-

K.I.S. + Newport		K.I.S. + Newport	
1: 12	++	1:12	-
1: 25	++	1:25	-
1: 50	+	1:50	-
1:100	+	1:100	-
1:200	(+)	1:200	-
1:400	(+)	1:400	-
1:800	-	1:800	-
Kontrolle	-	Kontrolle	-

K.I.S. + Virchow		K.I.S. + Virchow	
1: 12	++	1: 12	++
1: 25	++	1: 25	+
1: 50	++/+	1: 50	-
1:100	+	1:100	-
1:200	-	1:200	-
Kontrolle	-	Kontrolle	-

Bevor wir zur Auswertung dieses Ergebnisses und zu den dann folgenden Absättigungsversuchen kommen, sei einiges Grundlegende zur serologischen Gruppen- und Typendiagnose gesagt:

Die Paratyphus-Enteritis-Bazillen (Salmonella-Gruppe) enthalten zwei, ihrem Wesen nach völlig zu trennende Antigene. 1. Das O-Antigen, welches an den Körper der Bazillen gebunden und thermostabil ist, d.h. einer zweistündigen Erhitzung auf 100° widersteht. 2. Das H-Antigen, welches an die Geißeln der Bazillen gebunden und thermolabil ist, d. h. bei einer Erhitzung über 60° verlorengeht. Bei der Immunisierung von Tieren mit den Bazillen bilden beide Antigene im Serum die homologen O und H-Agglutinine aus. Den beiden Arten von Antigenen und Agglutininen entspricht ein qualitativ und zeitlich völlig verschiedener Ausfall der Reaktion. Schon 30 Minuten nach dem Ansetzen der Agglutination kommt es zu einer flockigen, leicht zerschüttelbaren Ausfällung, die sich mikroskopisch als ein Verkleben der Geißeln (Immobilisation) erweist und durch das H-Antigen und H-Agglutinin bedingt ist. Die O-Agglutination hingegen tritt viel spä-

ter, oft erst nach 24 Stunden 37° ein, ist von körniger, schwer zerschüttelbarer Form und entspricht mikroskopisch einer Verklebung der Bazillenleiber in besenreiserförmiger Vereinigung. Während nun die O-Agglutination je einer Gruppe von Bazillen gemeinsam ist und so eine Einteilung in die Gruppen A, B, C und G gestattet, ermöglicht das H-Antigen die Aufteilung der 4 Gruppen in einzelne Typen. Auf die Einteilung A n d r e w s in spezifische und unspezifische Phasen der H-Agglutinine sowie auf die Mitagglutination zwischen den einzelnen Typen, die auf unspezifischen H-Antigenen beruht, einzugehen erübrigt sich, da in unserem Fall keine H-Agglutination beobachtet wurde, wie die weiteren Ausführungen zeigen werden.

Zur Auswertung obiger Agglutinationsreihen mit den ungekochten und gekochten Stämmen: Das Absinken des Titers bei Agglutination der gekochten Stämme mit dem K.I.S. im Vergleich zu dem höheren Titer bei der Agglutination der ungekochten Stämme konnte man zunächst ansehen, als durch den Ausfall des thermolabilen H-Antigens bei den gekochten Stämmen bedingt. Zwar war die Titergrenze nicht hoch, infolgedessen auch der Titerabfall gering. Immerhin musste auf H-Agglutination gefahndet werden.

H-Agglutination konnte jedoch ausgeschlossen werden:

1. Der Typus der Agglutination zwischen dem K.I.S. und den Paratyphusstämmen war ausgesprochen körnig, die Ausfällung war schwer zu zerschütteln.
2. Der Typus der Agglutination zwischen dem 3380 und den Paratyphusseren war ebenfalls ausgesprochen körnig, die Ausfällung war schwer zu zerschütteln.
3. Nach 30 Minuten, dem Zeitpunkt des Eintritts der H-Agglutination, war keine Ausfällung zu sehen, die körnige Agglutination trat erst nach 24 Stunden ein. Es handelte sich also um O-Agglutination.

Die Entscheidung, ob diese Ausfällung eine echte Agglutination war, d.h. durch Paratyphus-Agglutinine bedingt war, oder ob es sich dabei um eine Paraagglutination handelte, brachte der Ca -

stellani-Versuch, der in 32 Reihen folgendermassen angesetzt wurde:

A.	Versuchsreihen			Erläuterungen
.Suipest. abges. ac.3380 aggl.	S.Newport abges. Bac.3380 aggl.	S.Thompson abges. Bac.3380 aggl.	S.Virchow abges. Bac.3380 aggl.	Diese Immunseren wurden abgesätti. mit den Bacillen-aufschwemmungen und nach Absätti gung am nächsten Tag ausagglutiniert
ac.Amerika	Bac.Newport	Bac.Thompson	Bac.Virchow	mit einem Tropfe Bacillenaufschwe mung
+++	++	++	++	Ergebnis der Ägg tination.

B.			
K.I.S. abges. Bac. 3380 aggl. Bac.Amerika	K.I.S. abges. Bac. 3380 aggl. Bac.Newport	K.I.S. abges. Bac. 3380 aggl. Bac.Thompson	K.I.S. abges. Bac.3380 aggl. Bac.Virchow
-	-	-	-

C.			
K.I.S. abges. Bac.Amerika aggl. Bac. 3380	K.I.S. abges. Bac.Newport aggl. Bac. 3380	K.I.S. abges. Bac.Thompson aggl. Bac.3380	K.I.S. abges. Bac.Virchow aggl. Bac.3380
++	++	++	++

D.			
S.Suipest. abges. Bac.Amerika aggl. Bac.3380	S.Newport abges. Bac.Newport aggl. Bac.3380	S.Thompson abges. Bac.Thompson aggl. Bac.3380	S.Virchow abges. Bac.Virchow aggl. Bac.3380
-	-	-	+!

Zu diesen 16 Absättigungsreihen wurden 16 Kontrollreihen angelegt. Die Absättigung war in allen Reihen vollkommen.

Auswertung:

Versuchsanordnung A. Die Paratyphusseren agglutinieren mit ihren eigenen homologen Stämmen, trotz Absättigung mit dem Stamm 3380 bis zu erheblichen Titergrenzen, d.h. der Stamm 3380 hat mit den Seren keine in die Salmonella-Gruppe gehörigen Agglutinine gemeinsam.

B. Nach Absättigung des K.I.S. mit seinem eigenen homologen Stamm verbleiben dem K.I.S. keine Agglutinine mehr, die zu einer Agglutination mit den Bakterienantigenen der Salmonella-Gruppe führen könnten.

C. Die Agglutination zwischen dem K.I.S. und seinem homologen Stamm 3380 wird durch Absättigung des K.I.S. mit Bacillen der Salmonella-Gruppe nicht herabgesetzt, d.h. die Paratyphusbazillen haben beim Absättigungsversuch keine Agglutinine im K.I.S. gebunden, haben also auch keine Agglutinine mit diesem gemeinsam.

D. Nach Absättigung der Paratyphusseren mit ihren homologen Stämmen, agglutinieren die Seren nicht mehr mit dem Stamm 3380, d.h. nach Absättigung der Paratyphusagglutinine in den Seren verbleiben keine Agglutinine mehr für eine Agglutination mit 3380. Das eigentümliche Verhalten des Virchowserums, welches trotz vollständiger Absättigung mit seinem homologen Stamm noch mit dem 3380 bis zum Titer 1:800 agglutiniert, ist schon von anderer Seite beobachtet worden und spricht ebenfalls dafür, dass der 3380 ein Coli ist.

B o e c k e r schreibt im Zbl.f.Bakteriologie: "Vielfach handelt es sich bei der O-Agglutination fraglicher Stämme (mit Seren der Paratyphusgruppe) überhaupt um keine echte Agglutination, wenigstens um keine solche, die etwas mit den Agglutininen der Typhus- Paratyphus- Enteritisgruppe zu tun hätte. So kann es z.B. vorkommen, dass ein Colistamm,

welcher von einem Serum Paratyphus B kräftig granulativ agglutiniert wird, auch dann noch in praktisch unverminderter Intensität agglutiniert wird, wenn das Serum durch vollständige Absättigung mit einem Paratyphus B Stamm aller seiner homologen Agglutinine beraubt ist."

Das Ergebnis der Castellani-Absättigungen war:
1. Die Agglutinationen zwischen dem Stamm 3380 und den Seren der Paratyphus C Gruppe waren unecht, d.h. Paragglutinationen.
2. Ebenso waren die Agglutinationen zwischen dem K.I.S. und den Paratyphusstämmen Paragglutinationen.
3. Der Stamm 3380 ist ein Bac. coli communis.

Als Abschluss der Untersuchungen am 3380 wurde nochmals eine PA und Ausagglutination vorgenommen. Es zeigte sich dabei, dass sich die serologischen Eigenschaften im Gegensatz zu den konstanten kulturellen Eigenschaften durch die diversen Endo- und Tierpassagen verändert hatten. Eine starke Agglutination zeigte der 3380 nur noch mit dem Serum Suipestifer unspez., während die PA mit den Seren Suipestifer spez., Thompson und Virchow spez. sehr schwach war und eine Ausfällung erst nach längerer Zeit eintrat. Die Agglutinationsfähigkeit mit Newportserum hatte der 3380 ganz verloren. Der Titer zwischen dem 3380 und Serum Suipestifer unspez. lag bei einer Verdünnung von 1:1600 gegenüber einem anfangs erreichten Titer von 1:12800.

Als letztes blieb noch festzustellen, ob derartige Paragglutinationen zwischen Bac. coli communis und Seren der Salmonellagruppe häufiger vorkommen. Wir fertigten zu diesem Zweck aus den normalen Stühlen von 50 Patienten mit nicht enteralen Erkrankungen Endo- und Tetrathionatstrichplatten an. Die Endoplatten wurden nach 24 Stunden, die Tetraplatten nach 24 und 48 Stunden nachgesehen. Auf sämtlichen Endoplatten wuchsen typische Colikolonien. Auf 13 Tetraplatten waren kleine Kolonien gewachsen, von denen wieder auf Endoplatten zurückgeimpft wurde. Diese neuen Endoplatten waren in allen 13 Fällen nach 24 Stunden 37° steril. Aus den

50 Endokolonien wurden dichte Kochsalzaufschwem - mungen hergestellt und diese mit den 12 oben angeführten Paratyphusseren probeagglutiniert, also im ganzen 600 PA ausgeführt. Es kam in keinem Fall zur Agglutination. Es scheint also die Paragglutination zwischen Normalcolistämmen und Paratyphusseren im Gegensatz zu der öfters beobachteten Paragglutination von Coli intermedium und imperfektum Stämmen mit Paratyphusseren nicht häufig zu sein.

Zusammenfassung.

Die Behandlungsmethode der Colitis ulcerosa mit Edelcolistämmen hat unseres Erachtens begründete Aussichten weiter verbreitet zu werden. Besonders in den hartnäckigen und schweren Fällen sind die Erfolge gut.

Es ist erforderlich, die zu verwendenden Stämme einwandfrei als Colistämme zu identifizieren. Schwierigkeiten können bei dieser Identifizierung sowohl die kulturellen als auch die serologischen Untersuchungen machen.

Kulturelle Schwierigkeiten bereiten Typhus- oder möglicherweise auch Paratyphusvarianten, die auf Endoplatten rot wachsen und zunächst zu der Annahme führen könnten, es handele sich um Coli. Die Gefahr der Verwechslung ist allerdings nicht gross, da die bisher bekannten Varianten in ihrem sonstigen kulturellen Verhalten typisch waren.

Grössere Schwierigkeiten machen, wie der Stamm 3380 zeigt, paragglutinierende Colistämme. Die einwandfreie serologische Bestimmung kann in solchen Fällen serologische Untersuchungen von einem derart zeitraubenden Ausmass erforderlich machen, dass die Verwendung solcher paragglutinierender Colistämme zur Therapie praktisch nicht in Frage kommt.

Es sind also nur kulturell und serologisch vollkommen normale Colistämme zu verwenden.

Schrifttum.

Andrews :Kaufmann in Z.f.Hyg.Bd.108, S.411.

Boecker :Zbl.f.Bakteriologie Bd.137, S.325.

Bogendörfer :Kongresszbl.f.inn.Med.Bd.84, S.280.

Crohn und Rosenack:Kongreszbl.f.inn.Med.Bd.82, S.614.

Fornet :Kongresszbl.f.inn.Med.Bd.84, S.483.

Gutierrez Arrese :Kongresszbl.f.inn.Med.Bd.83, S.531.

Horster :Kongresszbl.f.inn.Med.Bd.84, S.484.

Kiefer :Kongresszbl.f.inn.Med.Bd.85, S.536.

Metzger :Dtsch.med.Wschr.1928,Nr.33.

Nissle :Therapie der Gegenwart 1935,H.3

Reye :Med.Welt 1935, Nr.28.

Yoshimi Takano :Z.f.Imunforschung Bd.82.

Lebenslauf.

Am 11. März 1913 wurde ich zu Dillingen an
er Donau geboren als Sohn des Rittmeisters Ammonn
id seiner Ehefrau geb. Wolter. Die Schule besuch-
e ich in München, Bayrischzell, Bamberg und
essen.. Hier bestand ich 1931 die Reifeprüfung
n humanistischen Gymnasium. Die ersten 5 Seme -
er studierte ich in Marburg, wo ich 1933 die
rztliche Vorprüfung bestand. Danach studierte
h in Königsberg, München und Giessen. Hier be-
ndete ich im Herbst 1936 mein Studium mit dem me-
zinischen Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant
n ich ein Jahr am Allgemeinen Krankenhause St.
org zu Hamburg tätig gewesen.

Hanns Ammonn - Wodaege.